



**PERBEDAAN AKTIVITAS PROLIFERASI SEL  
MUKOSA NASOFARING  
PADA PEMBERIAN DIVINE KRETEK  
Studi Eksperimental Laboratorik pada Mencit C3H  
yang Diinduksi Formaldehyde**

**JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan  
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**RISA ARDIANI  
G2A008158**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
TAHUN 2012**

**LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA KTI**

**PERBEDAAN AKTIVITAS PROLIFERASI SEL MUKOSA NASOFARING  
PADA PEMBERIAN DIVINE KRETEK  
Studi Eksperimental Laboratorik pada Mencit C3H  
yang Diinduksi Formaldehyde**

Disusun oleh:

**RISA ARDIANI  
G2A008158**

Telah disetujui

Semarang, Agustus 2012

**Penguji**

**Pembimbing**

**Prof. Dr. dr. Suprihati, M.Sc, Sp. THT-KL (K)  
19500621 197703 2 001**

**dr. Awal Prasetyo, M.Kes, Sp.THT-KL  
19671002 199702 1 001**

**Ketua Penguji**

**dr.Fanti Saktini, M.Si.Med  
19810324 201012 2 001**

**PERBEDAAN AKTIVITAS PROLIFERASI SEL MUKOSA  
NASOFARING PADA PEMBERIAN DIVINE KRETEK  
Studi Eksperimental Laboratorik pada Mencit C3H  
yang Diinduksi Formaldehyde**  
Risa Ardiani<sup>1</sup>, Awal Prasetyo<sup>2</sup>

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Nanobiologi adalah metode yang potensial yang dapat digunakan untuk pengobatan kanker. Salah satu contoh produk yang berprinsip pada konsep nanobiologi di Indonesia adalah *divine kretek*. *Divine kretek* mengandung partikel berukuran nano yang memiliki densitas elektron tinggi, sehingga dapat mendonasikan elektron. Elektron-elektron ini diharapkan mampu mendorong perbaikan sel sakit, dan mendorong sel sehat untuk mengoptimalkan diri.

**Tujuan:** Membuktikan dan membandingkan potensi preventif dan kuratif *divine kretek* dalam proses karsinogenesis nasofaring (meliputi aktivitas proliferasi sel) pada mencit C3H.

**Metode:** Penelitian eksperimental dengan *post test only control group design*, menggunakan 20 ekor mencit strain C3H. Mencit dibagi menjadi empat kelompok, kelompok K1 diinduksi formalin dan diberi paparan asap rokok kretek biasa selama 18 minggu; kelompok K2 diinduksi formalin, dilanjutkan pemaparan asap rokok kretek biasa selama 9 minggu berikutnya; kelompok P1 diinduksi formalin dan diberi paparan asap *divine kretek* selama 18 minggu; kelompok P2 diinduksi formalin, dilanjutkan pemaparan asap *divine kretek* selama 9 minggu berikutnya. Di akhir penelitian, nasofaring mencit diproses dan diperiksa, untuk dinilai aktivitas proliferasi selnya.

**Hasil:** Uji Kruskal-Wallis terhadap variabel jumlah bercak AgNOR adalah bermakna ( $p=0,021$ ). Uji Mann-Whitney terhadap variabel jumlah bercak AgNOR antara K1 vs P1 ( $p=0,018$ ) dan P1 vs P2 ( $p=0,017$ ) juga bermakna, namun antara K2 vs P2 tidak berbeda ( $p=0,065$ ).

**Kesimpulan:** Paparan asap *divine kretek* selama induksi formalin menimbulkan pengaruh berbeda bermakna pada penurunan aktivitas proliferasi sel epitel mukosa nasofaring mencit C3H. Namun, paparan asap *divine kretek* sesudah induksi tidak terdapat perbedaan. Efek preventif paparan asap *divine kretek* lebih kuat daripada efek kuratif.

**Kata kunci:** *Divine Kretek*, formalin, proliferasi sel, AgNOR

<sup>1</sup> Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

<sup>2</sup> Staf pengajar Bagian Patologi Anatomi FK Undip

**DISPARITY OF CELL PROLIFERATION ACTIVITY ON  
NASOPHARYNGEAL MUCOUS WITH DIVINE CIGARETTE  
Laboratoric Experimental Study on Formaldehyde Induced  
C3H Mice**

Risa Ardiani<sup>1</sup>, Awal Prasetyo<sup>2</sup>

**ABSTRACT**

**Background:** Nanobiology is a potential methode which can be used to treat cancer. The example of nanobiology product in Indonesia is divine cigarette. Divine cigarette contains nano sized particles which have high electron dense, therefore they will have capacity to donate electron. These nanoparticles will induce sick cell to repair it self, and optimize normal cell.

**Objectives:** This study was aimed to prove and compare curative and preventive potency of divine cigarette in nasopharyngeal cancer (based on cell proliferation activity) on C3H mice.

**Methods:** This was a laboratory study with post test only controlled group design, using 32 C3H mice as sample, which are divided into four groups; Control group 1 (K1) was exposed to formaline, and smoke of standard cigarette for 18 weeks; Control group 2 (K2) was exposed to formaline for nine weeks then followed with exposure of standard cigarette smoke for nine weeks; Treatment P1 group was exposed to formaline, and smoke of divine cigarette for 18 weeks; Treatment P2 group was exposed to formaline for nine weeks then followed with exposure of standard cigarette smoke for nine weeks. In the end of the research, nasopharyng tissue was processed and examined to determine the activity of cell proliferation.

**Result:** The Kruskal-Wallis test for AgNOR count was significantly different ( $p=0,021$ ). The Mann-Whitney test for AgNOR count between K1 vs P1 ( $p=0,018$ ) and P1 vs P2 ( $p=0,017$ ) were also significantly different, but between K2 vs P2 was not different ( $p=0,065$ ).

**Conclusion:** The exposure of divine cigarette smoke that given together with formaline induction had significant effect on AgNOR count. However, the exposure of divine cigarette after formaline induction did not have significant effect. The preventive effect of divine cigarette was stronger than its curative effect.

**Keywords:** Divine cigarette, formaline, cell proliferation, AgNOR

<sup>1.</sup> Student of faculty of medicine Diponegoro University

<sup>2.</sup> Teaching staff of Pathological Anatomy Department of faculty of medicine Diponegoro University

## PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan keganasan epitel kepala leher yang paling sering didapatkan, dan biasanya berkembang di sekitar *ostium tuba Eustachii* yang berada di dinding lateral nasofaring.<sup>1</sup> KNF mempunyai perangai berbeda dibandingkan dengan keganasan pada kepala leher yang lain, karena sifatnya yang sangat invasif dan sangat mudah bermetastasis.<sup>2</sup>

Kanker jenis ini jarang ditemukan pada kulit putih. Namun, di Asia angka kejadian KNF cukup tinggi, terutama di Cina Selatan dan Asia Tenggara dengan insiden antara 10-53 kasus per 100.000 penduduk per tahun.<sup>1,3</sup> Di Indonesia angka kejadian KNF adalah 5,68 kasus per 100.000 penduduk per tahun.<sup>2</sup>

Etiologi dari kejadian KNF endemik merupakan kombinasi dari infeksi virus Epstein Barr (EBV), genetik, dan faktor lingkungan, termasuk berbagai bahan karsinogenik.<sup>3,4</sup> Salah satu bahan karsinogenik yang telah diketahui dapat menimbulkan KNF adalah *formaldehyde*. Studi epidemiologi yang dilakukan oleh *International Agency For Research on Cancer* (IARC) membuktikan bahwa terdapat bukti yang kuat bahwa *formaldehyde* menyebabkan kanker nasofaring pada manusia.<sup>5</sup>

Conolly (2003) mengembangkan model karsinogenesis traktus respiratorius bagian atas (kavum nasi & nasofaring) pada tikus F344 yang dipapar hirupan uap *formaldehyde* secara kronik selama 6 minggu, sehingga terjadi karsinoma sel skuamosa kavum nasi.<sup>6</sup> Prasetyo, dkk (2008) memodifikasi model karsinogenesis Conolly, dan membuktikan bahwa paparan *formaldehyde* pada mencit C3H dapat menimbulkan keganasan pada nasofaring.<sup>10</sup>

*Formaldehyde* berefek langsung pada organ target karena bersifat korosif terhadap mukosa, sehingga dapat menimbulkan nekrosis hebat di daerah nasofaring dan kavum nasi bila terhisap terus menerus. Sifat merusak *formaldehyde* terletak pada CO atau aldehyde yang bereaksi dengan gugus amina pada protein tubuh. Reaksi ini menghasilkan metenamin atau heksametilentetramin, yang dapat bereaksi dengan DNA, dan memicu terjadinya mutasi DNA.<sup>8</sup>

Penggunaan merkuri sebagai katalisator dalam produksi *formaldehyde* menyebabkan radikal bebas ini masih terkandung dalam *formaldehyde*.<sup>9</sup> Merkuri diyakini sebagai penyebab masalah kesehatan utama karena memiliki kecenderungan membentuk senyawa biradikal serta mudah mengalami transisi elektron dan teraktifkan untuk membentuk berbagai gangguan terhadap sistem kehidupan.<sup>10</sup>

Sampai saat ini hasil terapi KNF dengan radioterapi, kemoterapi, imunoterapi ataupun terapi kombinasi, masih belum memuaskan. Angka daya tahan hidup (*survival rate*) pasien KNF untuk 5 tahun adalah 30–40%, dan untuk 10 tahun menurun menjadi kurang dari 30%.<sup>8</sup>

Nanobiologi adalah metode yang potensial yang dapat digunakan untuk pengobatan kanker. Salah satu contoh produk yang berprinsip pada konsep nanobiologi di Indonesia adalah *divine kretek*. *Divine kretek* berisi nanostruktur yang kompleks yang dapat menghantarkan elektron sampai ke level miliVolt.<sup>11</sup> Hal ini dapat bermanfaat untuk mengikat dan membuang radikal bebas (berbentuk nano partikel) di dalam dan di luar sel, sehingga menjadi lebih bersih. Kemudian,

partikel nano dapat memberi energi dan elektron pada sel sakit untuk mendorong perbaikan diri sel sehat, untuk mengoptimalkan diri.<sup>12</sup>

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan dan membandingkan potensi preventif dan kuratif *divine kretek* dalam proses karsinogenesis nasofaring (meliputi aktivitas proliferasi sel) pada mencit C3H yang dipapar *formaldehyde* menurut metode Conolly yang dimodifikasi. Aktivitas proliferasi sel dalam penelitian ini diketahui dengan pengecatan AgNOR.

## METODE

Penelitian ini adalah studi eksperimental laboratorik dengan *the post test only control group design* yang menggunakan mencit strain C3H sebagai hewan coba. Keseluruhan sampel berjumlah 32 ekor diperoleh dari Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor. Sampel kemudian dibagi ke dalam 4 kelompok, yaitu 2 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan. Masing-masing kelompok terdiri atas 8 ekor mencit yang memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: strain C3H, jantan, berat badan  $\pm 20$  gram, umur  $\pm 3$  bulan, dan tidak ada abnormalitas anatomis. Jumlah sampel tiap kelompok ini memenuhi ketentuan WHO, yakni minimal 5 ekor tiap kelompok.

Penelitian ini dilakukan di laboratorium Biokimia dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro selama 5 bulan. Selama perlakuan mencit mendapat pakan standar dan minum secara *ad libitum*.

Pada minggu pertama penelitian seluruh mencit diadaptasi terlebih dahulu. Setelah itu, mencit diberi perlakuan sesuai dengan kelompoknya. Kelompok kontrol 1 (K1) diberi paparan kretek biasa dan diinduksi karsinogenesis

nasofaring dengan metode Conolly yang dimodifikasi selama 18 minggu. Kelompok kontrol 2 (K2) diinduksi karsinogenesis nasofaring dengan metode Conolly yang dimodifikasi selama 9 minggu, kemudian 9 minggu berikutnya diberi paparan kretek biasa. Kelompok perlakuan 1 (P1) diberi paparan *divine kretek* dan diinduksi karsinogenesis nasofaring dengan metode Conolly yang dimodifikasi selama 18 minggu. Kelompok perlakuan 2 (P2) diinduksi karsinogenesis nasofaring dengan metode Conolly yang dimodifikasi selama 9 minggu, kemudian 9 minggu berikutnya diberi paparan *divine kretek*.

Induksi karsinogenesis nasofaring dilakukan dengan metode Conolly yang dimodifikasi, menggunakan uap dari larutan formalin 20% yang dialirkan ke dalam ruang semi tertutup berukuran 50x30x20 cm<sup>3</sup>, serta ditambah diet standar oral mengandung 54 mg/kgBB formalin 10% per hari selama minimal 9 minggu.

Paparan asap dilakukan dengan memberikan asap hasil pembakaran rokok. Satu rokok digunakan untuk 1 kelompok mencit. Satu batang rokok dibakar untuk satu kelompok, kemudian di sekitar anus mencit juga disemprotkan asap sebanyak 2x20 cc dengan menggunakan spuit. Tujuan penyemprotan ke arah anus adalah agar asap dapat dengan mudah masuk ke mukosa, terutama mukosa saluran pencernaan, sehingga dapat meningkatkan dosis asap yang terserap ke dalam tubuh. Asap untuk penyemprotan didapatkan dengan cara menghubungkan rokok yang telah dibakar dengan pipa rokok, kemudian dihisap dari bagian belakangnya dengan spuit. (Sarjadi 2012, personal communication, January 10).



Di akhir penelitian seluruh mencit diterminasi. Selanjutnya diambil sediaan nasofaring dan dikirim ke laboratorium Patologi Anatomi untuk dilakukan pemeriksaan aktivitas proliferasi selnya.

Aktifitas proliferasi sel epitel nasofaring dinilai dengan menggunakan metode AgNOR. Metode hitung jumlah bercak AgNOR dilakukan sesuai metode Ploton dengan menghitung jumlah AgNOR interfase per sel pada 100 sel tumor dengan pembesaran 1000x menggunakan minyak emersi. Pengecatan AgNOR tampak sebagai titik coklat atau hitam dalam inti sel epitel.<sup>8</sup>

Data yang didapa diuji normalitasnya menggunakan Saphiro Wilk, apabila normal dilanjutkan dengan uji statistik *one way* ANOVA, dan apabila tidak normal dilanjutkan dengan uji statistik non parametrik Kruskal-Wallis.

## **HASIL PENELITIAN**

Penelitian ini menggunakan 32 mencit C3H yang dibagi menjadi empat kelompok. Dua ekor mencit mati selama proses adaptasi sebelum perlakuan dimulai, serta terdapat dua ekor mencit yang berjenis kelamin betina sehingga dieksklusikan. Kemudian pada 9 minggu pertama penelitian, satu ekor mencit dari tiap kelompok diterminasi, untuk dinilai proses karsinogenesis nasofaringnya. Empat mencit lainnya dieksklusi karena mati. Di akhir penelitian, mencit yang tersisa sebanyak 20 ekor, dimana jumlah sampel minimal sebanyak 5 ekor per kelompok masih terpenuhi. Selanjutnya seluruh mencit yang tersisa diterminasi untuk diambil nasofaringnya.

Sediaan nasofaring yang telah dipisahkan diwarnai dengan pengecatan AgNOR. Aktivitas proliferasi sel mukosa nasofaring dapat dilihat dengan

menghitung bercak AgNOR per sel pada 100 sel di tiap preparat. Pada penelitian ini penghitungan bercak AgNOR dikerjakan oleh ahli Patologi Anatomi secara membuta. Skoring jumlah bercak AgNOR dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Skoring jumlah bercak AgNOR

Kelompok	Jumlah Bercak AgNOR				
	Nomor Mencit				
	1	2	3	4	5
Diberi paparan kretek biasa selama induksi <i>formaldehyde</i> (K1)	2	3	3	4	4
Diberi paparan kretek biasa sesudah induksi <i>formaldehyde</i> (K2)	3	2	2	2	2
Diberi paparan <i>divine</i> kretek selama induksi <i>formaldehyde</i> (P1)	2	2	2	2	2
Diberi paparan <i>divine</i> kretek sesudah induksi <i>formaldehyde</i> (P2)	4	3	2	3	3

Tabel 2. Nilai mean dan median jumlah bercak AgNOR per kelompok

Kelompok	Jumlah Bercak AgNOR	
	Mean $\pm$ SD	Median
Diberi paparan kretek biasa selama induksi <i>formaldehyde</i> (K1)	3,2 $\pm$ 0,84	3
Diberi paparan kretek biasa sesudah induksi <i>formaldehyde</i> (K2)	2,2 $\pm$ 0,45	2
Diberi paparan <i>divine</i> kretek selama induksi <i>formaldehyde</i> (P1)	2 $\pm$ 0,00	2
Diberi paparan <i>divine</i> kretek sesudah induksi <i>formaldehyde</i> (P2)	3 $\pm$ 0,71	3

Dari Tabel 2 didapatkan rerata jumlah bercak AgNOR kelompok P1 yang diberi paparan *divine* kretek selama induksi *formaldehyde* lebih rendah dibandingkan tiga kelompok lainnya, dan nilai rerata jumlah bercak AgNOR tertinggi ada pada kelompok yang diberi paparan kretek biasa selama induksi *formaldehyde* (K1). Didapatkan juga rerata AgNOR kelompok yang diberi *divine* kretek sesudah induksi yang lebih tinggi dari kelompok yang diberi kretek biasa sesudah induksi *formaldehyde* (K2).

Tabel 3. Uji Kruskal-Wallis jumlah bercak AgNOR

Variabel	Uji	<i>p</i>
Aktivitas Proliferasi Sel	Kruskal-Wallis	0,021

Distribusi data jumlah bercak AgNOR diuji dengan menggunakan uji normalitas Saphiro-Wilk, dan didapatkan nilai  $p < 0,05$  atau sebaran data tidak normal. Sehingga uji statistik yang dipilih adalah uji non parametrik Kruskal-Wallis. Dari Tabel 3 terlihat bahwa hasil uji Kruskal-Wallis terhadap variabel aktivitas proliferasi sel dengan metode hitung jumlah bercak AgNOR diperoleh nilai  $p = 0,021$  atau terdapat perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ). Selanjutnya dilakukan uji *post hoc* Mann-Whitney untuk mengetahui perbedaan antar kelompok.

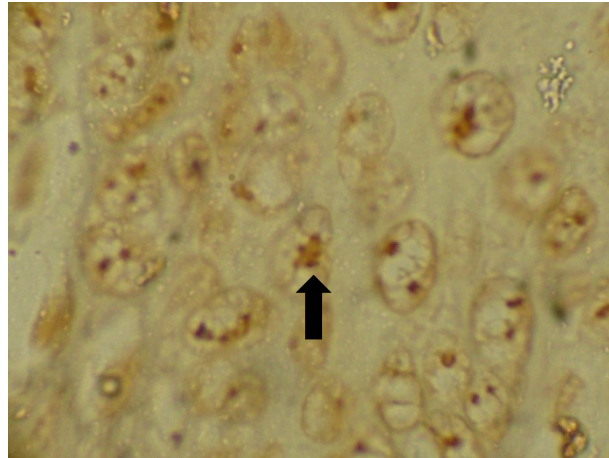
Tabel 7. Uji *post hoc* Mann-Whitney jumlah bercak AgNOR

Kelompok	Nilai <i>p</i> Uji Mann-Whitney
Kretek biasa dibanding <i>divine</i> kretek selama induksi (K1 –P1)	0,018*
Kretek biasa dibanding <i>divine</i> kretek sesudah induksi (K2 –P2)	0,065
<i>Divine</i> kretek selama induksi dibanding <i>divine</i> kretek sesudah induksi (P1-P2)	0,017*

Keterangan: \*: berbeda bermakna ( $p < 0,05$ )

Dari Tabel 7 terlihat bahwa terdapat perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) hasil uji Mann-Whitney antara kelompok yang diberi kretek biasa selama induksi *formaldehyde* dibanding yang diberi *divine* kretek selama induksi *formaldehyde* (K1 dengan P1) dengan nilai  $p = 0,018$ , serta tampak pula perbedaan bermakna antara kelompok yang diberi *divine* kretek selama induksi *formaldehyde* dibanding dengan yang diberi *divine* kretek sesudah induksi *formaldehyde* (P1 dengan P2 dengan nilai  $p = 0,017$ ).

Gambar 1 memperlihatkan epitel mukosa nasofaring pada pengecatan AgNOR. Bercak AgNOR tampak sebagai titik coklat atau hitam dalam inti sel epitel.



Gambar 6. Epitel Mukosa nasofaring pada pengecatan AgNOR (1000x).  
Tanda panah menunjukkan bercak AgNOR

## PEMBAHASAN

Dalam penelitian dilakukan induksi karsinogenesis nasofaring dengan paparan inhalasi formalin, dan diet per oral mengandung formalin. Sebagai intervensi perlakuan diberikan paparan asap *divine kretek*. Pemberian paparan asap kretek biasa pada kelompok kontrol bertujuan untuk menunjukkan bahwa yang berperan dalam inhibisi proses karsinogenesis adalah partikel-partikel nano dan *scavanger* yang terdapat dalam *divine kretek*. Pemberian paparan asap pada kelompok P1 dan K1 dilakukan selama induksi karsinogenesis untuk membuktikan efek preventif dan pemberian paparan asap pada kelompok P2 dan K2 setelah induksi karsinogenesis untuk membuktikan efek kuratif.

Dari hasil didapatkan adanya perbedaan bermakna jumlah bercak AgNOR ( $p=0,017$ ) pada kelompok yang diberi paparan *divine kretek* selama induksi *formaldehyde* (P1) dan kelompok yang diberi paparan *divine kretek* sesudah

induksi *formaldehyde* (P2). Jumlah bercak AgNOR kelompok yang diberi paparan *divine kretek* selama induksi *formaldehyde* (P1) reratanya lebih rendah dari kelompok yang diberi paparan *divine kretek* sesudah induksi *formaldehyde* (P2). Adanya perbedaan bermakna antara kedua kelompok ini menunjukkan bahwa efek preventif *divine kretek* lebih baik daripada efek kuratifnya.

Perbedaan bermakna jumlah bercak AgNOR ( $p=0,018$ ) juga tampak nyata pada kelompok yang diberi paparan kretek biasa selama induksi *formaldehyde* (K1) dengan kelompok yang diberi paparan *divine kretek* selama induksi *formaldehyde* (P1) yang menunjukkan efek inhibisi proses karsinogenesis nasofaring. Namun pada kelompok yang diberi paparan kretek biasa sesudah induksi *formaldehyde* (K2) dengan kelompok yang diberi paparan *divine kretek* sesudah induksi *formaldehyde* tidak menunjukkan perbedaan ( $p=0,065$ ), serta didapat rerata jumlah bercak AgNOR kelompok yang diberi *divine kretek* sesudah induksi *formaldehyde* (P2) lebih tinggi dari kelompok yang diberi kretek biasa sesudah induksi (K2). Hal ini menunjukkan *divine kretek* hanya memiliki efek preventif, sedangkan efek kuratifnya tidak terbukti.

Efek preventif dari *divine kretek* berasal dari partikel-partikel nano yang memiliki kemampuan interaksi *spin* yang berasal dari *di-HO-Phenanthrenedieryl* yang terkonjugasi. Partikel-partikel yang memiliki densitas elektron yang tinggi ini mampu mentransfer elektron ke dalam sel, sehingga dapat mengoptimalkan sel yang sehat.<sup>13</sup> Di samping itu, berbagai radikal bebas (yang dapat memutasi DNA) dalam tubuh seperti nitrogen, oksigen, dan merkuri yang dapat masuk ke

dalam tubuh akibat paparan *formaldehyde* akan ditangkap oleh *scavanger* (asam amino metionin dan fenilalanin) yang terdapat dalam *divine kretek*.<sup>9,10</sup>

Didapatkan nilai jumlah bercak AgNOR yang berbeda pada jaringan normal, jaringan yang mengalami proliferasi reaktif, proliferasi jinak, dan keganasan.<sup>14</sup> Peningkatan jumlah AgNOR mencerminkan progresifitas sel neoplastik, dimana sifat dan perangai sel mengalami perubahan menjadi ganas, atau sel kanker yang sudah muncul juga mengalami proses aktifitas proliferasi sel yang berlebihan.<sup>11</sup>

## KESIMPULAN

1. Pemberian paparan asap *divine kretek* selama induksi *formaldehyde* (untuk membuktikan efek preventif) dapat menurunkan aktivitas proliferasi sel secara bermakna.
2. Pemberian paparan asap *divine kretek* sesudah induksi *formaldehyde* (untuk membuktikan efek kuratif) tidak dapat menurunkan aktivitas proliferasi sel.
3. Pemberian paparan asap *divine kretek* selama induksi *formaldehyde* dapat menurunkan aktivitas proliferasi sel lebih baik dari pemberian paparan asap *divine kretek* sesudah induksi *formaldehyde* (efek preventif *divine kretek* lebih kuat daripada efek kuratifnya).

## SARAN

Untuk penelitian selanjutnya sebaiknya dilakukan pemeriksaan lebih lanjut mengenai kandungan lengkap dari asap *divine kretek*. Selain itu perlu diperhitungkan secara tepat konsentrasi uap *formaldehyde* dalam kandang dengan menggunakan *formaldehydometer*.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian PKMP yang didanai oleh DIKTI melalui Program Kreativitas Mahasiswa. Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Awal Prasetyo, M.Kes, Sp.THT-KL selaku dosen pembimbing. Tidak lupa pula ucapan terima kasih kepada Prof. Dr. dr. Sarjadi, Sp. PA (K) dan dr. Udadi Sadhana, M. Kes, Sp. PA yang telah banyak memberi dorongan dan bantuan dalam proses penyelesaian penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Yee PHC, Sim SP. High cell density and latent membrane protein 1 expression induce cleavage of the mixed lineage leukemia gene at 11q23 in nasopharyngeal carcinoma cell line. *Journal of Biomedical Science*. 2010 [cited 2011 November 14]; 17:77.
2. Hariwiyanto B. Ekspresi LMP1 EBV pada keberhasilan terapi dan tiga tahun ketahanan hidup penderita karsinoma nasofaring. [homepage on the internet]. c2005 [cited 2011 November 14]. Available from: [perhati.org](http://perhati.org)
3. Chou J, et al. Nasopharyngeal carcinoma review of the molecular mechanisms of tumorigenesis. *head neck* [serial online]. 2008 [cited 2012 February 28]; 30(7): 946–963. Available from: PMC 2011
4. Vokes EE, Liebowitz DN, Weichselbaum RR. Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet* [serial online]. 1997 [cited 2011 November 16]; 1087-1091. Available from: Science Direct
5. IARC. Formaldehyde. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans, formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxy-2-propanol [homepage on the internet] 2005 [cited 2012 February 3]; Volume 88. Available from: <http://monographs.iarc.fr/>
6. Conolly RB, Kimbell JS, Janszen D, Schlosser PM, Kalisak D, Preston J, Miller FJ. Biologically motivated computational modeling of formaldehyde

- carcinogenicity in the F344 rat. *Toxicological Sciences* [serial online]. 2003 [cited 2012 February 3]; 75:432–447.
7. Prasetyo A, et al. Efek Benalu teh (*scurrula atropurpurea*) terhadap karsinogenesis nasofaring mencit C3H yang terpapar formaldehide. Semarang: Universitas Diponegoro; 2007.
  8. Sulisty H. Inhibisi aktivitas proliferasi sel dan perubahan histopatologik epitelial mukosa nasofaring mencit C3H dengan pemberian ekstrak benalu teh [Master Thesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2008.
  9. Harvie J. Eliminating Mercury Use in Hospital Laboratories: A step toward zero discharge. *Public Health Reports* [serial online]. 1999 [cited 2012 February 3]; 114:353–358.
  10. Pusat Studi Nanobiologi. pengembangan teknologi kretek sehat tanpa kehilangan cita-rasa [homepage on the Internet]. 2011 [updated 2011 November 4; cited 2012 January 25]. Available from: smartbio.org
  11. Saraswati. Upaya penanganan berbagai penyakit akibat radikal bebas dengan balur-divine kretek. Seminar Sehari Konsep Sehat Sakit dari Sudut Pandang Nanobiologi; 2011 July 23; Semarang: Universitas Diponegoro; 2011.
  12. Sarjadi. Kompleksitas sistem sel. Seminar Sehari Konsep Sehat Sakit dari Sudut Pandang Nanobiologi; 2011 July 23; Semarang: Universitas Diponegoro; 2011.
  13. Sumitro SB. Divine tobacco, a technology for kretek conservation [homepage on the Internet]. 2011 [cited 2012 July 22]. Available from: smartbio.org
  14. Hartini PT. Hubungan antara hitung agnor dengan grading histologi pada karsinoma duktus infiltratif payudara [Master Thesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2002